·论著·

甲醛致小鼠肺DNA 蛋白质交联和DNA 断裂效应的研究

吴凯　杨光涛　娄小华　彭光银　王黎明　李艳　柯翔鸿　杨旭*

【摘要】目的　研究甲醛致小鼠肺DNA-蛋白质的交联(DNA-protein crosslinks, DPC)和致DNA 的断裂作用。方法　以小鼠肺为材料, 经体外染毒后, 采用KCl-SDS 沉淀法和单细胞凝胶电泳法检测液态甲醛染毒后肺部提取细胞中DNA-蛋白质交联物的含量及DNA 的断裂效应。结果　KCl-SDS 沉淀法, 低浓度的液态甲醛(5 μM, 25 μM)不能引起DNA-蛋白质的交联($P > 0.05$), 较高浓度(125 μM, 625 μM)可以引起明显的DNA-蛋白质的交联作用(125 μM, $P < 0.05$; 625 μM, $P < 0.01$)。而单细胞凝胶电泳法显示甲醛在低浓度(5 μM, 25 μM)时可以引起DNA 链的断裂($P < 0.01$), 在较高浓度(125 μM, 625 μM)时可以引起交联作用($P < 0.01$)。结论　甲醛在较高浓度时可以导致明显的DNA-蛋白质交联作用, 而在< 25 μM 时以DNA 断裂为主。

【关键词】甲醛; DNA-蛋白质交联; DNA 损伤; 单细胞凝胶电泳

【中图分类号】R-33; R136.3+2　【文献标识码】A　【文章编号】1006-2483(2006)02-0015-05

DNA-protein crosslinks and DNA damages of mice lung induced by formaldehyde

WU Kai, YANG Guang-tao, LOU Xiao-hua, PENG Guang-yin, WANG Li-ming, LI Yan, KE Xiang-hong, YANG Xu.
College of Life Science, Central China Normal University, Wuhan 430079, *China*
Corresponding author: YANG Xu, E-mail: yangxu@mail.ccnu.edu.cn

【**Abstract**】 **Objective**　To study the effect of formaldehyde inducing DNA-protein crosslinks (DPC) and DNA damages in mice lung. **Methods**　Mice lung was taken as experimental material, KCl-SDS assay and comet assay were used to determine the amount of DNA-protein crosslinks and effect of DNA damages induced by liquid formaldehyde in vitro. **Results**　KCl-SDS assay showed that formaldehyde could not cause DPC at lower level (5 μM, 25 μM, $P > 0.05$), while at higher level (125 μM, $P < 0.05$; 625 μM, $P < 0.01$) it caused DPC obviously. According to comet assay, it caused DNA strand breakage (DSB) at low level (5 μM, 25 μM, $P < 0.01$) and caused crosslinks at higher level 125 μM, 625 μM, $P < 0.01$). **Conclusion**　It was considered that formaldehyde might cause DPC at higher level, but at lower level (25 μM), it mostly caused DSB.

【**Key words**】 Formaldehyde; DNA-protein crosslinks; DNA damages; Comet assay

甲醛是一种常见的装修型化学性室内空气污染物, 也是一种生物内源性有机化合物, 因其来源广、毒性大、污染水平高、污染时间长等特点, 已成为我国主要的室内空气污染物之一。许多研究证实, 甲醛具有遗传毒性和致突变性, 可以导致DNA 链断裂(DNA strand breakage)、DNA-DNA 交联(DNA-DNA crosslinks, DDC)以及DNA-蛋白质交联(DNA-protein crosslinks, DPC)[1]。此研究以小鼠肺为材料设定低、中、高浓度组, 采用KCl-SDS 沉淀法和单细胞凝胶电泳法相结合的方法对甲醛致DPC 和DNA 断裂效应进行了探讨, 以期更全面和系统地了解甲醛对DNA 的损伤作用。

1　材料与方法

1.1　仪器与主要试剂

1.1.1　DPC 实验仪器与主要试剂　10%的福尔马林溶液(SIGMA 公司), 十二烷基硫酸钠(SDS), 蛋白酶K(Merk 公司), Hoechst33258 荧光染料(SIGMA 公司), 小牛胸腺DNA (SIGMA 公司), 低温冷冻离心机(Eppendof-5415R)、荧光分光光度计(F-

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30570799)
作者单位: 430079　武汉, 华中师范大学生命科学学院
第一作者简介: 吴凯(1979-　), 男, 分子生物学硕士研究生
* 通讯作者: 杨旭, E-mail: yangxu@mail.ccnu.edu.cn

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

4500, 日本日立), 其他试剂均为分析纯。

1.1.2 单细胞凝胶电泳实验仪器与主要试剂 DYY-III 型电泳槽(北京市六一仪器厂), DYY-11B 型三恒电泳仪(北京市六一仪器厂), 低温冷冻离心机(Eppendorf-5415R), BH-2 型荧光显微镜(OLYMPUS), 0.635 cm 450 万相素数码相机(Nikon)。10% 福尔马林溶液(Sigma), 正常熔点琼脂糖(Shanghai), 低熔点琼脂糖(Premega), 吖啶橙(A.O), PBS 缓冲液(无 Ca^{2+}、Mg^{2+}), 0.4% 苔盼蓝溶液, 其他试剂均为分析纯。

1.2 实验动物

研究所用的动物为湖北省疾病预防控制中心实验动物中心所提供的 SPF 级昆明纯系雄性小鼠, 体重 20g 左右。

1.3 液态甲醛体外染毒方法

将 25 只小鼠随机分为 5 组, 脱颈致死后, 迅速取出肺脏, 用眼科剪剪成糜状(约 1 mm^3 的组织块), 2～3 层擦镜纸过滤。用血球计数仪计数, 细胞数 1.5×10^6 个/ml。DPC 实验中向每个 1.5 ml 的离心管中各加入 0.5 ml 细胞悬液, 然后加入甲醛其终浓度分别为 5、25、125、625 μM, 对照组加入蒸馏水。单细胞凝胶电泳实验中向每个 1.5 ml 的离心管中各加入 0.5 ml 细胞悬液, 然后加入甲醛其终浓度分别为 5、25、125、625 μM, 对照组加入蒸馏水。37℃水浴锅中孵育 60 min。

1.4 DPC 的检测-KCl-SDS 沉淀法[2-6,8]

1.4.1 KCl-SDS 沉淀法的原理 SDS 可以和 DPC 以及其他的蛋白结合, 而不和自由的 DNA 结合, 在向样品中加入 KCl 溶液时可使 DPC 和蛋白质沉淀下来, 而自由的 DNA 留在上清液中。将上清液转移后, 再向沉淀中加入蛋白酶 K 除去蛋白质使 DPC 中的 DNA 游离出来, 并用荧光法测定此 DNA 的含量以及原液中 DNA 的含量, 计算交联 DNA 和总 DNA 的比值, 进而得出 DNA 和蛋白质的交联程度。DPC 系数= 交联 DNA/(交联 DNA + 自由 DNA)。

1.4.2 细胞的裂解 染毒后以 6 000 r/min 离心 5 min, 去掉上清液, 用 0.5 ml PBS (pH = 7.5) 重悬浮细胞。在制备好的肺细胞悬液中分别加入 0.5 ml 2% 的 SDS 溶液并轻微振荡, 然后将混合液 65℃水浴加热 10 min, 裂解细胞。

1.4.3 游离 DNA 的分离 从水浴中取出加入溶于 20 mM Tris-HCl 的 1.0M 的 KCl (pH = 7.5) 100 μl, 将混合液 6 次穿过 1 ml 的聚丙烯枪头, 从而使 DNA 长度统一(因 DNA 片段的长度可影响该方法的准确性)。由于 SDS 可以和游离的蛋白质及 DNA-蛋白质交联物结合而沉淀下来, 而游离的 DNA 留在悬液中。在冰上冷冻样品 5 min 后, SDS-K^+ 沉淀(包括蛋白质和 DPC)可以形成, 然后 10 000 r/min 4℃离心 5 min 收集沉淀, 并将上清转入另一离心管(5 ml)中。再加入 1ml 的清洗缓冲液(0.1M KCl, 0.1mM EDTA, 20 mM Tris-HCl, pH = 7.5) 重悬浮沉淀, 65℃水浴加热 10 min, 冰上骤冷 5 min, 如前述离心, 如此清洗 3 次, 每次都将上清转入上述离心管中。

1.4.4 DPC 中结合 DNA 的分离 最终的沉淀重悬浮于 0.5 ml 的清洗缓冲液中, 然后加入 0.5 ml 的蛋白酶 K (0.4 mg/ml, 溶于清洗缓冲液中配制), 50℃消化 3 h, 从水浴中取出冰上骤冷 5 min, 12 000 r/min 4℃离心 10 min, 收集上清液(其中包括 DPC 中的 DNA)。

1.4.5 DPC 的定量 先制作 DNA 浓度的标准曲线: 用清洗缓冲液配制终浓度分别为 0、100、300、500、750、1 000、1 500、2 000、3 000、5 000 ng/ml 的小牛胸腺 DNA 标准液, 紧接着加入 1 ml 新鲜配制的 400 ng/ml 的荧光染料 Hoechst33258, 使终浓度为 200 ng/ml, 置于暗处 30 min, 用 F-4500 型荧光分光光度仪在 353 nm 激发光和 455 nm 发射光下测得各浓度的荧光值, 制备标准曲线(图 1)。将染色后的样品用 F-4500 型荧光分光光度计测定其荧光值, 根据标准曲线来定量交联 DNA 和自由 DNA, 再计算 DPC 系数。

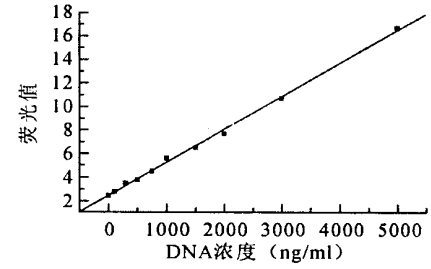


图 1 DNA 浓度的标准曲线

1.5 单细胞凝胶电泳

1.5.1 单细胞凝胶电泳的原理[7] 在细胞核中, DNA 是环状附着在核基质上, 在细胞裂解过程中, 核基质被溶解、抽提, DNA 则仍保留一核样结构, 在碱性条件下, DNA 双链解旋成单链, 如果 DNA 链上存在缺口, 其超螺旋变得松弛。如果细胞未曾受到污染物所致的损伤, 核 DNA 经荧光染色后基本核呈圆形; 如果细胞曾经受到 DNA 断裂剂的损伤, 核 DNA 所产生的断片在电场力的作用下向阳极移动,

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

经荧光染料染色后, 形如彗星。若断裂剂的浓度越高, 则核 DNA 断片越多, 电泳后彗尾(Tail moment)越长, 尾部DNA 的含量(Tail DNA %)也就越多; 如果该种污染物在高浓度同时具有DNA 交联剂的作用, 则断片之间可以形成交联得到固定, 在凝胶中不易向阳极移动, 反而出现彗尾减短, 尾部 DNA 的含量(Tail DNA %)降低的现象。

1.5.2　实验方法[8-10]　①染毒后以 6000r/min 离心 5 min, 去掉上清液, 用 0.5 ml PBS (pH = 7.5) 重悬浮细胞。②在完全磨毛的载玻片 (75 mm × 25 mm) 上铺第一层 180 μl 质量分数为 1% 的正常熔点的琼脂糖 (NMA); 待其凝固后, 铺第二层 100 μl质量分数为 1.0% 的低熔点琼脂糖(LMA)和细胞悬液的混合液(体积比为 3∶1); 第二层凝胶固化后, 铺第三层质量分数为 0.8% 的低熔点琼脂糖 100 μl。固化条件均为 4℃, 时间为 10 min。③将制备的凝胶放入冷的裂解液(2.5M NaCl, 100μM Na_2EDTA, 10 μM Tris, 1% 十二烷基肌氨酸钠, 1% TritonX-100, 10% DMSO, pH10) 中, 4℃下裂解 2 h。④再放入蒸馏水中漂洗 3 min, 以洗去凝胶表面的盐分, 再放入电泳槽中。将新鲜配置的电泳缓冲液 (1 μM Na_2EDTA, 300 μM NaOH, pH13) 倒入电泳槽, 约覆盖过载玻片 0.25 cm, 盖上盖子, 静置 20min 使双链DNA 解螺旋。调节电泳液液面高度, 于 13 V 115 mA 下电泳 20 min。⑤电泳完毕, 取出载玻片浸入 0.4M Tris 缓冲液(pH7.5), 中和 30 min。用吖啶橙(20 mg/l) 染色 5min, 双蒸水洗掉表面的染料, 24 h 内在荧光显微镜下观察。

1.5.3　实验数据统计分析　分析不同浓度甲醛作用下单个细胞的拖尾率。通过荧光显微镜观察细胞, 并由数码相机拍摄, 在电脑上用 CASP 彗星图象分析软件(从 http://www.casp.of.pl/下载) 自动分析。分析指标为国际公认的TailDNA % 和Tail moment。实验测得的数据用SigmaPlot9.0统计分析软件分析, 作成组资料双尾 t 检验, 并作图。

2　实验结果

2.1　液态甲醛致DPC 效应

当甲醛浓度为 5μM 和 25μM 时, DNA-蛋白质交联含量与对照组(加入蒸馏水)相比没有显著性差异($P > 0.05$); 当甲醛浓度为 125 μM 和 625 μM 时, DPC 含量与对照组相比有显著性差异(125 μM, $P < 0.05$; 625 μM, $P < 0.01$, 图 2)。该结果反映: 甲醛在低浓度时, 不引起DNA-蛋白质交联作用, 或交联不明显; 随着浓度升高时, 甲醛能够显著地诱导 DPC 的产生。

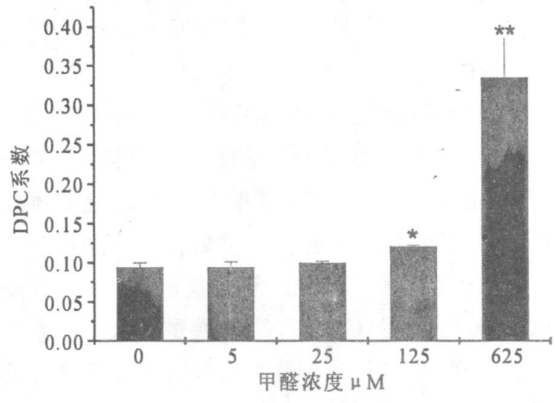


图 2　液态甲醛体外染毒致DPC 效应

(* 表示 $P < 0.05$, 与对照组有显著性差异; * * 表示 $P < 0.01$, 与对照组有极显著性差异)

2.2　单细胞凝胶电泳检测DPC 和DNA 断裂的结果

该实验结果(见彩插图 3 甲醛染毒后肺部细胞 DNA 的彗星图), 图 4, 表 1 表明甲醛在低浓度(5 μM, 25 μM)时主要以引起肺细胞DNA 链的断裂为主($P < 0.01$), 而在较高浓度(125 μM, 625 μM)时, 则主要引起交联作用($P < 0.01$), 这主要是由于断裂的DNA 大部分与蛋白质发生了交联, 实验结果与DPC 实验结果相吻合。

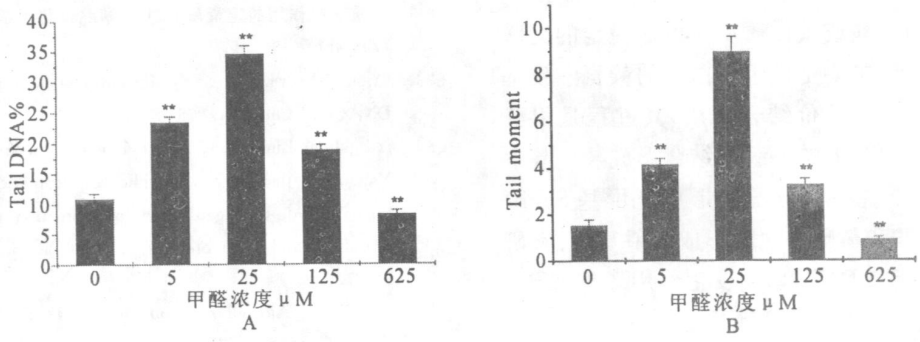


图 4　A: 甲醛浓度与尾部百分DNA; B: 甲醛浓度与尾矩

(* * 表示 P< 0.01, 与对照组有极显著性差异)

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 不同浓度甲醛对小鼠肺部细胞DNA 的断裂作用

液态甲醛浓度(μM)	Tail DNA % ($\bar{x}\pm s$)	Tail moment ($\bar{x}\pm s$)
0	10.90778±0.83661	1.51992±0.2479
5	23.37404±0.95024	4.15416±0.25885
25	34.55351±1.40572	8.96766±0.65968
125	18.85256±0.82481	3.26349±0.27096
625	8.25933±0.66309	0.89355±0.10252

3 讨论

甲醛具有广泛的遗传毒性,其主要和直接的遗传毒性效应就是损伤DNA,进而形成DPC。DPC 的存在阻滞了DNA 的正常转录和复制,会导致染色体断裂、缺失,基因突变和细胞的死亡。因此WHO 在其文件中指出〔WHO, 2002〕DPC 可以作为机体潜在突变的分子标志物[11]。

甲醛是醛类化合物中最简单的小分子,其毒性效应的一个重要方面是源于它的羰基亲电性和较小的空间位阻,使其易于攻击核酸产生断裂。已有不少研究证实,甲醛可以引起机体抗氧化系统的损害如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性的降低,还原型GSH 的耗竭;甲醛进入细胞后可以打开线粒体上的线粒体渗透性转运通道,抑制线粒体的呼吸作用,产生更多的活性氧自由基(ROS),使得细胞或机体内的氧化压力增加[12]。即甲醛可以通过多种途径破坏机体的氧化平衡状态,使得机体内的ROS 水平增加,进而对核苷酸进行攻击产生DNA 断裂。甲醛损害生物体抗氧化系统或作为抗氧化酶的抑制剂,也间接导致DPC 的增加。例如甲醛引起的还原性GSH 耗竭,抑制谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶等抗氧化酶的活性,使羟自由基和氧自由基清除不力,导致DPC 含量的增加[13],因此可以考虑用DNA-蛋白质交联和红细胞GSH 含量作为"内暴露生物标志物",在体内或体外甲醛先与蛋白质或核酸上的自由的氨基反应生成不稳定的羟甲基加合物,然后再进一步与核酸或蛋白质反应形成稳定的交联物。甲醛所致DPC 主要是由组蛋白上的赖氨酸残基和DNA 上的鸟嘌呤共价结合而成,其过程是甲醛先和赖氨酸或鸟嘌呤上的一级胺结合形成羟甲基中间体,该中间体再脱去一分子水形成亚甲基 Schiff 碱,最后在赖氨酸和鸟嘌呤之间形成亚甲基桥。有研究表明,甲醛仅能与DNA 单链发生作用形成DPC,提示DPC 只可能在转录或复制的过程中形成。DPC 的主要形式可表示为: histone-NH-CH_2-NH-DNA[14,15]。

肺是哺乳动物呼吸系统中最重要的部分,由实质组织和间质组成。前者包括支气管树和肺泡,后者包括结缔组织、血管、淋巴管和神经等。实验以小鼠肺为材料,进行体外染毒,在浓度选择上跨越了低、中、高浓度范围,采用 KCl-SDS 沉淀法和单细胞凝胶电泳法对甲醛引起肺部细胞DNA-蛋白质交联效应及其DNA 断裂作用的能力进行了探讨。实验结果显示:甲醛致细胞DNA 的损伤作用的方式与浓度有关,甲醛在低剂量时,主要引起DNA 链的断裂,交联现象不明显或不诱导该现象;随着浓度升高,甲醛可显著诱导DPC 的形成。这主要是因为甲醛作用DNA 后对其攻击导致DNA 链的断裂,随着甲醛浓度的升高DNA 链的断裂也在升高,甲醛又诱导断裂DNA 与蛋白质发生交联,所以在高浓度、断裂的DNA 大部分与蛋白质发生了交联,DPC 系数显著升高,彗星实验的彗尾发生缩短,甚至低于空白对照组。

【参考文献】

〔1〕 Conaway CC, Whysner J, Verna LK, et al. Formaldehyde mechanistic data and risk assessment: endogenous protection from DNA adduct formation [J]. Pharmacol Ther. 1996, 71 (1-2): 29-55.

〔2〕 Zhitkovich A, Costa M. A simple, sensitive assay to detect DNA-protein crosslinks in intact cells and in vivo [J]. Carcinogenesis, 1992, 13(8): 1485-1489.

〔3〕 Kuykendall J. R, Trela B. A, Bogdanffy M. S, DNA-protein crosslink formation in rat nasal epithelial cells byhexamethylphosphoramide and its correlation with formaldehyde production [J], Mutation research, 1995, 343: 209-218.

〔4〕 Chakrabarti S. K, Bai c j, Subramanian K. S, DNA-protein crosslinks induced by nickel compounds inisolated rat renal cortical cells and its antagonism by specific amino acids and magnesium ion [J], Toxicology and Applied Pharmacology, 1999, 154: 245-255.

〔5〕 彭光银, 刘英帅, 段丽菊, 等. 甲醛对DNA 断裂和交联的损伤作用 [J]. 公共卫生与预防医学杂志, 2005, 2(16), 35-37.

〔6〕 刘英帅, 鲁志松, 杨继文, 等. 甲醛致人血淋巴细胞DNA-蛋白质交联作用的定量研究 [J]. 湖北预防医学杂志, 2004, 15 (4): 4-7.

〔7〕 Cook PR. Brazell IA. Conformational constraints in nuclear DNA [J]. J Cell Sci, 1976; 22: 287.

〔8〕 Yingshuai Liu, Chang M Li, Zhisong Lu, Shumao Ding, Xu Yang, and Jianwei Mo. Studies on formation and repair of formaldehyde-damaged DNA by detection of DNA-protein crosslinks and DNA breaks [J]. Front Biosci 2006 Jan 1; 11: 991-7.

〔9〕 Tice R R, Agurell E, Anderson D, et al. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for In Vitro and In Vivo Genetic Toxicology Testing [J]. Environmental and Molecular Muta-

(下转第 21 页)

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

新生儿破伤风。2002～2003 年麻疹病例以散发为主，男女性别比为 1.63∶1；年龄分布以 5～14 岁为主，占总病例数的 74.00%；职业分布以托幼儿童、散居儿童、学生为主，占总病例数的 90.26%。2004 年发生麻疹病例 50 例，其中两起麻疹暴发疫情报告麻疹病例 23 例，13 例病例无免疫史，年龄分布为 6～13 岁，病例均为学生；实验室检测 12 例病例血样，麻疹 IgM 全部阳性，风疹 IgM 全部阴性(表 3)。

表 3　计免相关疾病前三位发病率(1/10 万)

病种	2002 年		2003 年		2004 年	
	发病数	发病率	发病数	发病率	发病数	发病率
麻疹	50	4.26	27	2.29	50	4.26
百日咳	5	0.43	1	0.08	1	0.08
新生儿破伤风	0	0	0	0	1	0.08

3　讨论

3.1　外来人员流动性大，外来儿童家长不清楚国家免疫规划疫苗预防的具体益处，同时家庭经济状况限制了计免工作的开展。外来儿童家庭中，母亲多为家庭妇女，父亲从事小商品买卖居多，收入低。街道各社区、居委会或村、计划生育和公安等部门在办理外来人员相关手续时未主动提供预防接种的相关知识，外来人员儿童国家免疫规划疫苗预防的总体接种率低于城市本地儿童。卫生行政部门、疾控机构和接种门诊应该重视外来人员管理工作，指定人员从事该项工作。

3.2　外来人员管理是一个多部门合作的社会工程，卫生部门要积极争取公安、工商、城建、教育、劳动、妇联、计划生育等管理部门和外来人员管理办公室、居民委员会、房屋出租管理等机构的支持配合，共同做好外来人员适龄儿童免疫预防接种工作。通过实施外来人员登记、房屋租赁、外来人员集居地管理、分散经营点管理等措施，掌握城镇外来人员分布及其移动情况，指定专人对城市外来人员适龄儿童登记造册。

3.3　地段医院是外来人员儿童的国家免疫规划疫苗预防的服务的主要力量，除了常规的预防接种和查漏补种，还要健全外来人员儿童国家免疫规划疫苗预防的数据收集系统，及时登记造册。同时公安部门、外来人员管理部门尤其是各社区、居委会或村具体负责外来人员管理工作的部门要与地段医院密切联系，建立一种常规的工作关系，积极为地段医院提供流动人口情况。

3.4　针对外来人员卫生保健意识差的问题，疾控机构和地段医院应采用外来人员可接受的健康教育方式对外来人员进行宣教，提高外来人员的自我保健水平。免疫预防接种门诊在每次为儿童接种时，医务人员应主动向家长介绍免疫预防基本知识，接受免疫接种咨询，详细甄别免疫接种禁忌症。

3.5　要与当地教育行政部门协作，实行儿童入托、入学查验预防接种证制度，建立春、秋两季查验儿童免疫接种证情况通报机制，发现缺、漏种儿童，疾控机构要立即补种并建证、卡、册[3]。

3.6　外来人员儿童计免服务应纳入政府管理，对相关部门人员和经费的配制上应该考虑外来人员，适当增加人员和经费。卫生行政部门要建立对城镇外来人员适龄儿童免疫服务和管理工作的督导和考核制度，实行奖惩分明。

【参考文献】

[1] 李桂娇. 1988～2001 年中山市流动人口传染病流行现况及防治对策分析[J]. 华南预防医学, 2002, 28(5): 18-21.

[2] 金必红. 外来人员对上海市传染病疫情影响的分析[J]. 上海预防医学杂志, 2002, 14(11): 510-511.

[3] 贺懿芬, 孟鲁, 张淑芳. 城区流动人口国家免疫规划疫苗预防的管理方法的探索[J]. 中国热带医学, 2002, 2(2): 250-251.

(收稿日期: 2006-01-04)
(本文编辑: 万美)

(上接第 18 页)

genesis, 2000, 35: 206-221.

[10] 鲁志松, 严彦, 乔琰, 等. 气态甲醛对人体颊黏膜细胞遗传毒性的研究[J]. 中国环境科学, 2003, 23(6): 566-569.

[11] WHO. Concise International Chemical Assessment Document 40: Formaldehyde [R], World Health Organization, Geneva, 2002. 12-16.

[12] Teng S, Beard K, Pourahmad J, et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes [J], Chemico-Biological Interactions, 2001, 130-132: 285-296.

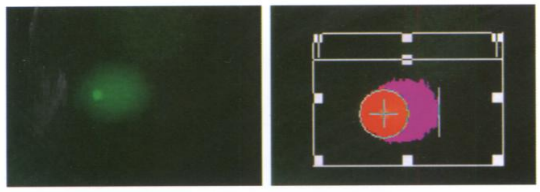
[13] 罗纪盛, 顾亦军, 张艳萍, 等. GSH 对甲醛的解毒作用[J]. 华东师范大学学报(自然科学版), 1995, 1: 101-106.

[14] Renee L. Bunde, Eric J. Jarvi, Jeffrey J. Rosentreter. et al. A piezoelectric method for monitoring formaldehyde induce crosslink formation between poly-lysine and poly-deoxyguanosine [J]. Talanta, 2000, 51: 159-171.

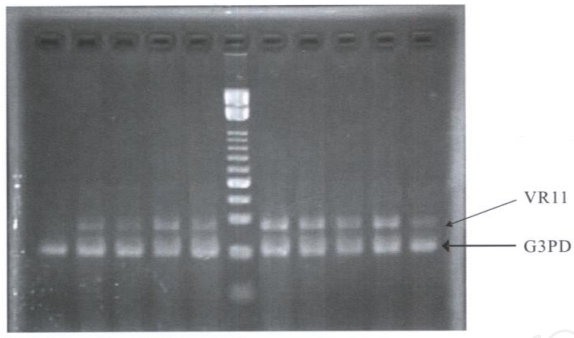
[15] George Quievryn, Anatoly Zhitkovich. Loss of DNA-Protein Crosslink from formaldehyde-exposed cells occurs through spontaneous hydrolysis and an active repair process linked to proteosome function [J]. Carcinogenesis, 2000, 21(8): 1573-1580.

(收稿日期: 2006-01-03)
(本文编辑: 万美)

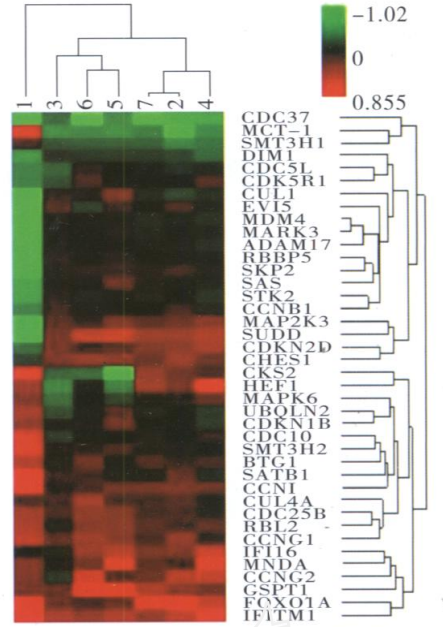
© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net



吴凯图3 甲醛染毒后肺部细胞DNA的彗星图



朱燕图1 VR1 RT-PCR产物电泳图



张玲图1 苯中毒与细胞增殖及细胞周期调控基因差异表达关系的聚类分析

注：1号患者为疑为含苯化合物中毒，2号和7号为慢性轻度苯中毒，4号和5号为慢性中度苯中毒，6号为慢性重度苯中毒，3号为再生障碍性贫血

范明霞图1 对照组孕鼠所产的胎鼠

范明霞图2 实验组畸型胎鼠，左图为颈部长赘生物，右图为小头

范明霞图3 实验组流产后的子宫（左）与对照组子宫（右）比较

范明霞图4 实验组孕早期鼠流产检到绿豆大白色泡状物

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net